

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2003277401
PUBLICATION DATE : 02-10-03

APPLICATION DATE : 27-03-02
APPLICATION NUMBER : 2002089565

APPLICANT : MCROTECH KK;

INVENTOR : SATO TOSHIFUMI;

INT.CL. : C08B 15/06 B01J 20/24 C07C265/04 C07C265/08 C08B 37/08 G01N 30/48 G01N 30/88 // G01N 30/56

TITLE : POLYSACCHARIDE AMINO ACID CARBAMATE DERIVATIVE

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a polysaccharide derivative with which an optical resolution can be performed that is considered to be difficult conventionally.

SOLUTION: This polysaccharide amino acid carbamate derivative capable of improving separating capability in the case of being used as a constitution material of a separation agent for a chromatography is produced by converting the whole or a part of hydroxy groups in a monosaccharide residue constituting the polysaccharide into an amino acid carbamate or its salt.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Best Available Copy

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EP 36868 (1A)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-277401

(P2003-277401A)

(43) 公開日 平成15年10月2日 (2003.10.2)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	データベース* (参考)
C 0 8 B 15/06		C 0 8 B 15/06	4 C 0 9 0
B 0 1 J 20/24		B 0 1 J 20/24	C 4 G 0 6 6
C 0 7 C 265/04		C 0 7 C 265/04	4 H 0 0 6
265/08		265/08	
C 0 8 B 37/08		C 0 8 B 37/08	A
審査請求 未請求 請求項の数18 O L (全 11 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-89565(P2002-89565)

(22) 出願日 平成14年3月27日 (2002.3.27)

(71) 出願人 502108927

グローブ株式会社

大阪府大阪市都島区高倉町一丁目10番12-306

(74) 上記1名の代理人 100106002

弁理士 正林 真之

(71) 出願人 503007900

マクロテック株式会社

北海道札幌市中央区南16条西4丁目2番1-601号

(74) 上記1名の代理人 100106002

弁理士 正林 真之 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多糖アミノ酸カーバメート誘導体

(57) 【要約】

【課題】 従来では困難とされているような光学分割をも行うことができる多糖類誘導体を提供する。

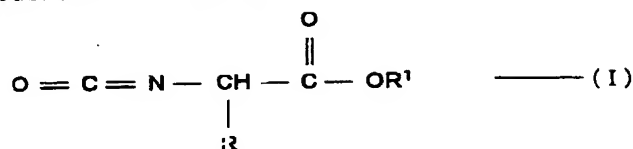
【解決手段】 多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部をアミノ酸カーバメートもしくはその塩に変換することにより、クロマトグラフィー用分離剤の構成材料として使用された場合におけるクロマトグラフィー分離能を向上させる

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)で示される、多糖アミノ酸エステルカーバメート誘導体製造用のアミノ酸エステル

イソシアナート。

【化1】

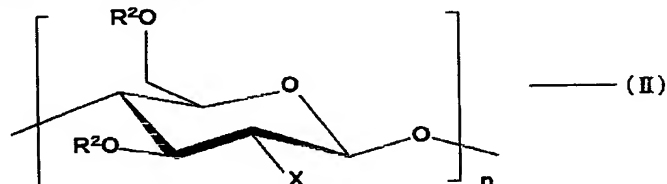


(一般式(I)中、Rは水素原子、又は、炭素数1から30の脂肪族炭化水素若しくは芳香族炭化水素を示す。該脂肪族炭化水素若しくは芳香族炭化水素はアミノ基、水酸基、カルボキシル基、メルカプト基、チオエーテル基、若しくは、ベンゼン環と縮合していてもよく、1~2個の窒素原子を有する5員複素環で置換されていても

よい。R¹は炭素数1から30の脂肪族炭化水素または芳香族炭化水素を示す。)

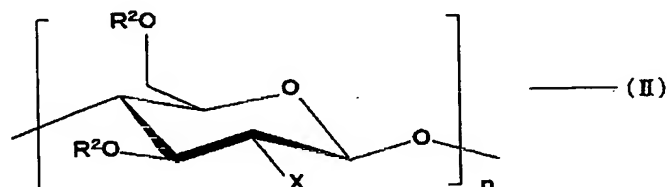
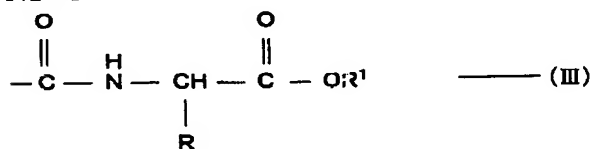
【請求項2】 一般式(II)に示す多糖アミノ酸エステルカーバメート誘導体。

【化2】



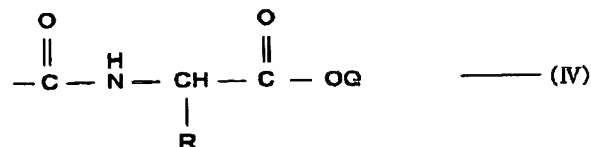
(一般式(II)中、XはOR²、NHR²、もしくはNHCOCH₃を示し、nは5以上の整数を示す。R²は、それぞれ同一または異なって、水素原子、金属原子又は式(III)で示される基を示すが、nが1~4の範囲では一般式(II)中の全てのR²がHであることはあるが、nが5以上の範囲では一般式(II)中の全てのR²がHであることはなく、その場合のR²の少なくとも一つは式(III)で示される基である。)

【化3】



(一般式(II)中、XはOR²、NHR²、もしくはNHCOCH₃を示し、nは5以上の整数を示す。R²は、それぞれ同一または異なって、水素原子、金属原子又は式(IV)で示される基を示すが、nが1~4の範囲では一般式(II)中の全てのR²がHであることはあるが、nが5以上の範囲では一般式(II)中の全てのR²がHであることはなく、その場合のR²の少なくとも一つは式(IV)で示される基である。)

【化5】

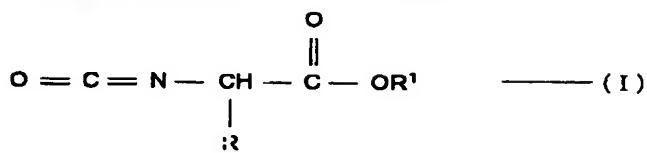


(一般式(IV)中、Rは水素原子、又は、炭素数1から30の脂肪族炭化水素若しくは芳香族炭化水素を示す。Qは水素原子もしくは金属原子を示す。)

【請求項4】 一般式(I)に示すアミノ酸エステルイソシアナートを多糖と反応させることを特徴とする、多

糖アミノ酸エステルカーバメート誘導体の製造方法。

【化6】

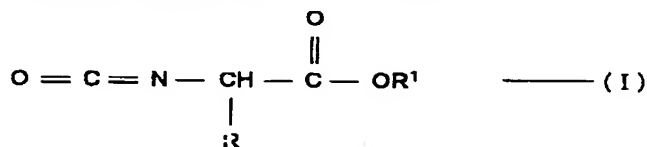


(一般式(I)中、Rは水素原子、又は、炭素数1から30の脂肪族炭化水素若しくは芳香族炭化水素を示す。R¹は炭素数1から30の脂肪族炭化水素または芳香族炭化水素を示す。)

【請求項5】 前記多糖がセルロース、キトサン、またはキチンであることを特徴とする請求項4記載の方法

【請求項6】 一般式(I)に示すアミノ酸エステルイソシアナートを多糖と反応させることにより得られた多糖アミノ酸エステルカーバメート誘導体を脱エステル化することにより多糖アミノ酸カーバメート誘導体を得る、多糖アミノ酸カーバメート誘導体の製造方法。

【化7】



(一般式(I)中、Rは水素原子、又は、炭素数1から30の脂肪族炭化水素若しくは芳香族炭化水素を示す。R¹は炭素数1から30の脂肪族炭化水素または芳香族炭化水素を示す。)

【請求項7】 前記多糖がセルロース、キトサン、またはキチンであることを特徴とする請求項6記載の方法

【請求項8】 脱エステル化を弱塩基性のアルカリ金属水酸化物の水溶液で行うことを特徴とする請求項7記載の方法

【請求項9】 多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部がアミノ酸カーバメートもしくはその塩に置換されている多糖アミノ酸カーバメート誘導体。

【請求項10】 前記アミノ酸カーバメートが、光学活性なアミノ酸残基を含むアミノ酸カーバメートである請求項9記載の多糖アミノ酸カーバメート誘導体。

【請求項11】 フィルム材料、塗料用材料、コーティング材料、接着剤材料、もしくは増粘剤材料の構成材料である請求項3または9記載の多糖アミノ酸カーバメート誘導体。

【請求項12】 クロマトグラフィー用分離剤の構成材料である請求項3、9または10記載の多糖アミノ酸カーバメート誘導体。

【請求項13】 多糖を安定的かつ高収率で多糖アミノ酸カーバメート誘導体に変換する際の求電子試薬として、アミノ酸エステルイソシアナートを使用する方法

【請求項14】 多糖を構成する単糖残基中の水酸基に対してアミノ酸エステルイソシアナートを付加させてから脱エステル化することにより、多糖アミノ酸カーバメート誘導体を得る方法

【請求項15】 多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部をアミノ酸カーバメートもしくはその塩に変換することにより、溶剤溶解性を向上させる方法

【請求項16】 多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部をアミノ酸カーバメートもしくはその塩に変換することにより、生体適合性を向上させる方法

【請求項17】 多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部をアミノ酸カーバメートもしくはその塩に変換することにより、クロマトグラフィー用分離剤の構成材料として使用された場合におけるクロマトグラフィー分離能を向上させる方法

【請求項18】 多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部を、光学活性なアミノ酸残基を含むアミノ酸カーバメートもしくはその塩に変換することにより、光学活性体の分離を行うクロマトグラフィー用分離剤の構成材料として使用された場合における光学活性体のクロマトグラフィー分離能を向上させる方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、多糖アミノ酸カーバメート誘導体及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】多糖類誘導体を用いた分離剤は、液体クロマトグラフィー用の固定相として多種多様のラセミ化合物に対して優れた分割能力を備えており、従来より研究機関その他の場所で使用されている

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、従来より「分離能力に優れている」と認識されている多糖類誘導体を用いても分割することが難しい化合物が存在するというのも、事実である。

【0004】本発明は以上のような課題に鑑みてなされたものであり、その目的は、従来では困難とされているような光学分割をも行うことができる多糖類誘導体を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】以上のような目的を達成するために、本発明においては、多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部がアミノ酸カーバメートもしくはその塩に置換されている多糖アミノ酸カーバメート誘導体を使用することにより、従来では困難とされているような光学分割を行うことができるということを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】なお、光学分割を主目的とするもの場合には、前記多糖アミノ酸カーバメート誘導体を構成するアミノ酸残基は、光学活性なアミノ酸のアミノ酸残基（例えば、グリシン以外の必須アミノ酸）であるのが好ましい

【0007】また、前記多糖アミノ酸カーバメート誘導体は、多糖を構成する単糖残基中の水酸基に対してアミノ酸エステルイソシアナートを付加させてから脱エステル化することによって得ることができる

【0008】ここで、多糖類誘導体でラセミ体の分割を行う場合には、多糖誘導体の高次構造がラセミ体化合物の構造に良好に適合し、両者の間で種々の吸着的相互作用が効果的に働くことが重要であると考えられる。本発

明に係る新規な多糖アミノ酸カーバメート誘導体は、ラセミ体化合物との間で種々の吸着的相互作用が効果的に働くことから、光学分割を行うための液体クロマトグラフィー用の固定相において使用されるクロマトグラフィー用分離剤等の原料として有用である。

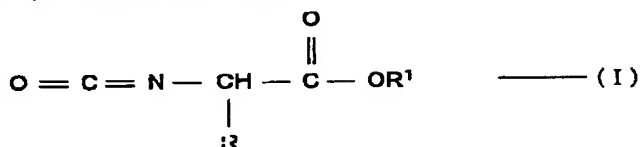
【0009】また、本発明に係る新規な多糖アミノ酸カーバメート誘導体は、例えばセルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、ニトロセルロース等の従来のセルロースエステル誘導体に比べて、生体適合性に優れることに加え、高い溶剤溶解性も有している。従って、本発明に係る新規な多糖アミノ酸カーバメート誘導体は、フィルム、塗料用樹脂、コーティング材料、接着剤、増粘剤などとしても有用である。

【0010】より具体的には、本発明は以下のようなものを提供する。

【0011】(1) 一般式(I)で示される、多糖アミノ酸エステルカーバメート誘導体製造用のアミノ酸エステルイソシアナート。

【0012】

【化8】



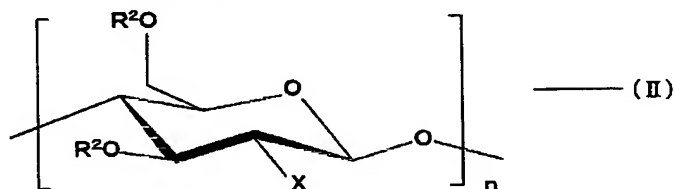
(一般式(I)中、Rは水素原子、又は、炭素数1から30の脂肪族炭化水素若しくは芳香族炭化水素を示す。該脂肪族炭化水素若しくは芳香族炭化水素はアミノ基、水酸基、カルボキシル基、メルカプト基、チオエーテル基、若しくは、ベンゼン環と縮合していてもよく、1~2個の窒素原子を有する5員複素環で置換されていても

よい。R¹は炭素数1から30の脂肪族炭化水素または芳香族炭化水素を示す。)

【0013】(2) 一般式(II)に示す多糖アミノ酸エステルカーバメート誘導体。

【0014】

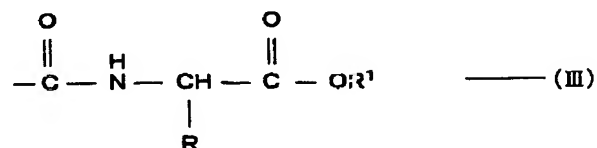
【化9】



(一般式(II)中、XはOR²、NHR²、もしくはNHCOCH₃を示し、nは5以上の整数を示す。R²は、それぞれ同一または異なって、水素原子、金属原子又は式(III)で示される基を示すが、nが1~4の範囲では一般式(II)中の全てのR²がHであることはあるが、nが5以上の範囲では一般式(II)中の全てのR²がHであることはなく、その場合のR²の少なくとも一つは式(III)で示される基である。)

【0015】

【化10】

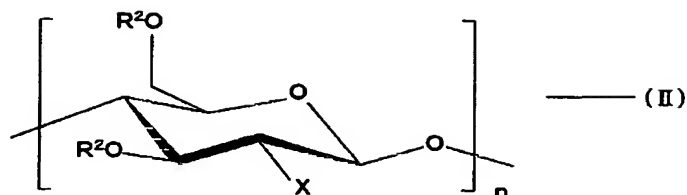


(一般式(III)中、Rは水素原子、又は、炭素数1から30の脂肪族炭化水素若しくは芳香族炭化水素を示す。R¹は炭素数1から30の脂肪族炭化水素または芳香族炭化水素を示す。)

【0016】(3) 一般式(II)に示す多糖アミノ酸カーバメート誘導体。

【0017】

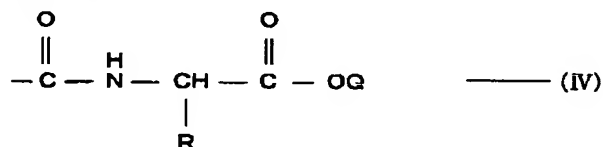
【化11】



(一般式 (II) 中、XはOR²、NHR²、もしくはNHCOCH₃を示し、nは5以上の整数を示す。R²は、それぞれ同一または異なって、水素原子、金属原子又は式 (IV) で示される基を示すが、nが1~4の範囲では一般式 (II) 中の全てのR²がHであることはあるが、nが5以上の範囲では一般式 (II) 中の全てのR²がHであることはなく、その場合のR²の少なくとも一つは式 (IV) で示される基である。)

【0018】

【化12】

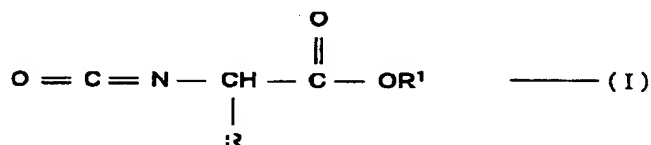


(一般式 (IV) 中、Rは水素原子、又は、炭素数1から30の脂肪族炭化水素若しくは芳香族炭化水素を示す。Qは水素原子もしくは金属原子を示す。)

【0019】(4) 一般式 (I) に示すアミノ酸エステルイソシアナートを多糖と反応させることを特徴とする、多糖アミノ酸エステルカーバメート誘導体の製造方法。

【0020】

【化13】



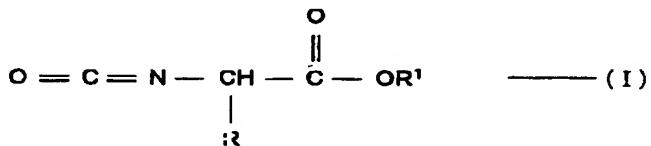
(一般式 (I) 中、Rは水素原子、又は、炭素数1から30の脂肪族炭化水素若しくは芳香族炭化水素を示す。R¹は炭素数1から30の脂肪族炭化水素または芳香族炭化水素を示す。)

【0021】(5) 前記多糖がセルロース、キトサン、またはキチンであることを特徴とする(4)記載の方法

【0022】(6) 一般式 (I) に示すアミノ酸エステルイソシアナートを多糖と反応させることにより得られた多糖アミノ酸エステルカーバメート誘導体を脱エステル化することにより多糖アミノ酸カーバメート誘導体を得る、多糖アミノ酸カーバメート誘導体の製造方法。

【0023】

【化14】



(一般式 (I) 中、Rは水素原子、又は、炭素数1から30の脂肪族炭化水素若しくは芳香族炭化水素を示す。R¹は炭素数1から30の脂肪族炭化水素または芳香族炭化水素を示す。)

【0024】(7) 前記多糖がセルロース、キトサン、またはキチンであることを特徴とする(6)記載の方法

【0025】(8) 脱エステル化を弱塩基性のアルカリ金属水酸化物の水溶液で行うことを特徴とする請求項7記載の方法

【0026】これに関し、弱塩基性のアルカリ金属水酸

化物の水溶液を使用するのは、塩基性が強いと、多糖アミノ酸エステルカーバメート誘導体のアミド結合(-CONH-)の部分が切れることになってしまうからである。従って、「弱塩基性」というのは、本発明では、多糖アミノ酸エステルカーバメート誘導体のアミド結合(-CONH-)の部分を切らない程度の塩基性という意味である。

【0027】(9) 多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部がアミノ酸カーバメートもしくはその塩に置換されている多糖アミノ酸カーバメート誘導体。

【0028】アミノ酸カーバメートのアミノ酸残基に相当するアミノ酸の種類は特に限られない。従って、生体の必須アミノ酸のようなものは勿論のこと、それ以外のアミノ酸に係るアミノ酸カーバメートを使用することができる。なお、アミノ酸残基のアミノ酸がグリシンに係るアミノ酸カーバメートの場合には、アミノ酸残基の α 炭素が不斉炭素ではなくなり、光学活性がなくなることから、光学分割用のクロマトグラフィーの固定相において使用されるクロマト用分離剤等の原料として使用する場合には、それ以外のものを採用したほうが良い場合もあるであろう。なお、ここで言う「アミノ酸カーバメートもしくはその塩」としては、例えば一般式(IV)に示されているようなものを挙げることができる。

【0029】(10) 前記アミノ酸カーバメートが、光学活性なアミノ酸残基を含むアミノ酸カーバメートである(9)記載の多糖アミノ酸カーバメート誘導体。

【0030】(11) フィルム材料、塗料用材料、コーティング材料、接着剤材料、もしくは増粘剤材料の構成材料である(3)または(9)記載の多糖アミノ酸カーバメート誘導体。

【0031】アミノ酸残基のアミノ酸がグリシンに係るアミノ酸カーバメート誘導体の場合には、グリシンが安価であることから、安価に製造することができるので、アミノ酸残基の α 炭素が不斉炭素ではないことによる不都合が生じない上記のようなものの構成材料である場合には好適である。

【0032】(12) クロマトグラフィー用分離剤の構成材料である(3)、(9)または(10)記載の多糖アミノ酸カーバメート誘導体。

【0033】(13) 多糖を安定的かつ高収率で多糖アミノ酸カーバメート誘導体に変換する際の求電子試薬として、アミノ酸エステルイソシアナートを使用する方法。

【0034】(14) 多糖を構成する単糖残基中の水酸基に対してアミノ酸エステルイソシアナートを付加させてから脱エステル化することにより、多糖アミノ酸カーバメート誘導体を得る方法。

【0035】本発明に係る多糖アミノ酸カーバメート誘導体を製造することは、以下の(15)～(18)のような発明として把握することもできる。

【0036】(15) 多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部をアミノ酸カーバメートもしくはその塩に変換することにより、溶剤溶解性を向上させる方法。

【0037】(16) 多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部をアミノ酸カーバメートもしくはその塩に変換することにより、生体適合性を向上させる方法。

【0038】(17) 多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部をアミノ酸カーバメートもしくは

はその塩に変換することにより、クロマトグラフィー用分離剤の構成材料として使用された場合におけるクロマトグラフィー分離能を向上させる方法。

【0039】(18) 多糖を構成する単糖残基中の水酸基の全部もしくは一部を、光学活性なアミノ酸残基を含むアミノ酸カーバメートもしくはその塩に変換することにより、光学活性体の分離を行うクロマトグラフィー用分離剤の構成材料として使用された場合における光学活性体のクロマトグラフィー分離能を向上させる方法。

【0040】

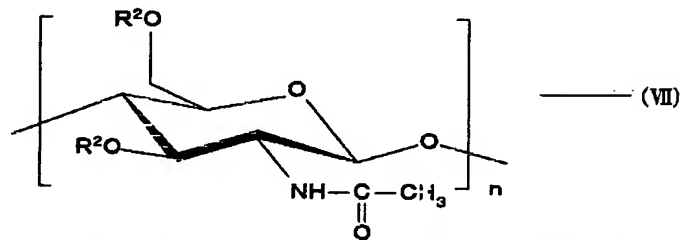
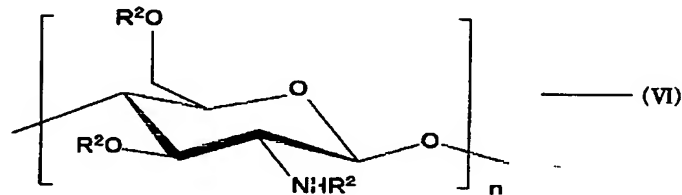
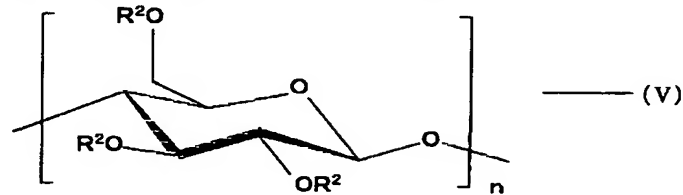
【発明の実施の形態】本発明において使用されるアミノ酸エステルイソシアナートとしては、アラニンエステルイソシアナート($R = -CH_3$)、アルギニンエステルイソシアナート($R = -CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$)、アスパラギン酸エステルイソシアナート($R = -CH_2COOH$)、システインエステルイソシアナート($R = -CH_2SH$)、シスチンエステルイソシアナート($-CH_2S$)、グルタミン酸エステルイソシアナート($R = -CH_2CH_2COOH$)、グルタミン酸エステルイソシアナート($R = -CH_2CH_2CONH_2$)、グリシンエステルイソシアナート($R = -H$)、ヒスチジンエステルイソシアナート($R = -CH_2-C_3H_3N_2$)、ヒドロキシリシンエステルイソシアナート($R = -CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$)、ヒドロキシプロリンエステルイソシアナート($R = -CH_2CH(OH)CH_2-$)、イソロイシンエステルイソシアナート($R = -CH(CH_3)CH_2CH_3$)、ロイシンエステルイソシアナート($R = CH_2CH(CH_3)_2$)、リシンエステルイソシアナート($R = -(CH_2)_4NH_2$)、メチオニンエステルイソシアナート($R = -CH_2CH_2SCH_3$)、フェニルアラニンエステルイソシアナート($R = -CH_2C_6H_5$)、プロリンエステルイソシアナート($R = -CH_2CH_2CH_2-$)、セリンエステルイソシアナート($R = -CH_2OH$)、トレオニンエステルイソシアナート($R = -CH(OH)CH_3$)、トリプトファンエステルイソシアナート($R = -CH-C_8H_5NH$)、チロシンエステルイソシアナート($R = -CH_2-p-C_6H_4-OH$)、バリンエステルイソシアナート($R = -CH(CH_3)_2$)などを挙げることができる。但し、本発明に係るアミノ酸エステルイソシアナートは、これらに限られるものではない。

【0041】本発明に係るアミノ酸エステルイソシアナートは、出発物質をアミノ酸として、当該アミノ酸のカルボキシル基の部分をエステル化した後、アミノ基をアシル化し、当該アシル化されることにより生成したカルバミン酸誘導体を脱水することにより得ることができる。この際に、酸性条件を強力にするとラセミ化が起こる可能性が増大することに留意する。

【0042】アミノ酸エステルイソシアナートを付加さ

せる多糖がセルロース、キトサン、またはキチンである場合において、前記多糖がセルロースであった場合には、下記的一般式(V)で示される多糖アミノ酸カーバメート誘導体を得られ、前記多糖がキトサンであった場合には一般式(VI)で示される多糖アミノ酸カーバメート誘導体を得られ、前記多糖がキチンであった場合には一般式(VII)で示される多糖アミノ酸カーバメート誘導体を得られ、前記多糖がキチンであった場合には一般式(VII)で示される多糖アミノ酸カーバメート誘導体を得られる。

【0043】
【化15】



脱エステル化剤としての希アルカリ水溶液としては、希水酸化ナトリウム水溶液や希水酸化カリウム水溶液を使用することができるが、これに限られることなく、還元性がなく、水酸基以外のアニオンによる求核性の小さいものであれば、好適に使用することができる。そして、そのような希アルカリ水溶液を使用して脱エステル化を行うことにより、一般式(IV)で示される官能基中の-COOR¹基が-COOH基もしくはその塩に変換される。

【0044】本発明に係る新規な多糖アミノ酸カーバメート誘導体は、従来からの多糖類誘導体を用いた分離剤と同様に、液体クロマトグラフィー用の固定相において使用されるクロマトグラフィー用分離剤等の原料として使用することができる。なお、その製造方法は、従来からの多糖類誘導体を用いた分離剤のものを採用することができる。

【0045】また、本発明に係る新規な多糖アミノ酸カーバメート誘導体は、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、ニトロセルロース等の従来のセルロースエステル誘導体に比べて、生体適合性に優れることに加え、高い溶剤溶解性も有している。従って、

本発明に係る新規な多糖アミノ酸カーバメート誘導体は、フィルム、塗料用樹脂、コーティング材料、接着剤、増粘剤、特に生体用フィルム、生体用コーティング材料、生体用接着剤、生体用増粘剤などとしても有用である。なお、これらについては、本発明に係る多糖アミノ酸カーバメート誘導体を所定の溶剤に溶解させた後、従来からのフィルム、塗料用樹脂、コーティング材料、接着剤、増粘剤等と同様に、常法に従って製造を行うことができる。

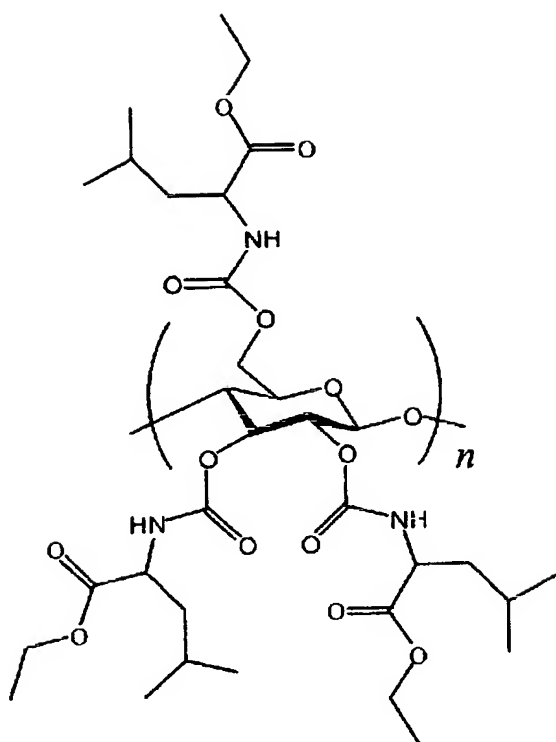
【0046】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0047】[実施例1：セルローストリス(L-ロイシンエチルエステルカーバメート)の合成]

【0048】

【化16】



【0049】セルロース (Cellulose microcrystalline) (MERCK) 1 g を塩化リチウム { (関東化学) } / {DMAc (N, N-ジメチルアセトアミド (脱水)) (関東化学) } (1/10 (w/v)) の溶液 45 ml に加え、100℃で24時間攪拌した。これを室温まで冷却後L-ロイシンエチルエステルイソシアネート 10 g を加え、100℃で攪拌しながら48時間反応させた。冷却後、反応溶液を過剰量のアセトンに注ぎ入れて反応を停止した。得られたポリマーは0.75 g であった。ピリジン、メタノールに可溶で、クロロホルム、THF、ペンタン、ヘキサン等のアルカン、ベンゼン、トルエン等の芳香族化合物、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの溶媒に不溶であった。

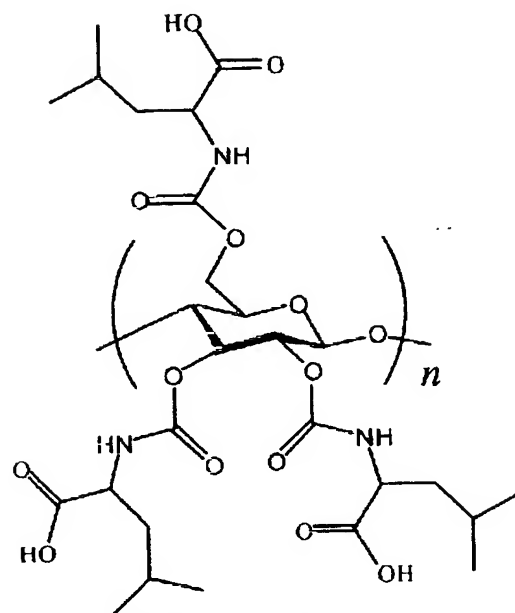
【0050】置換度は元素分析の結果から約3と見積もられた。

<元素分析値=C: 45.40% H: 6.81% N: 5.01%>

【0051】[実施例2: セルローストリス (L-ロイシンカーバメート) の合成]

【0052】

【化17】

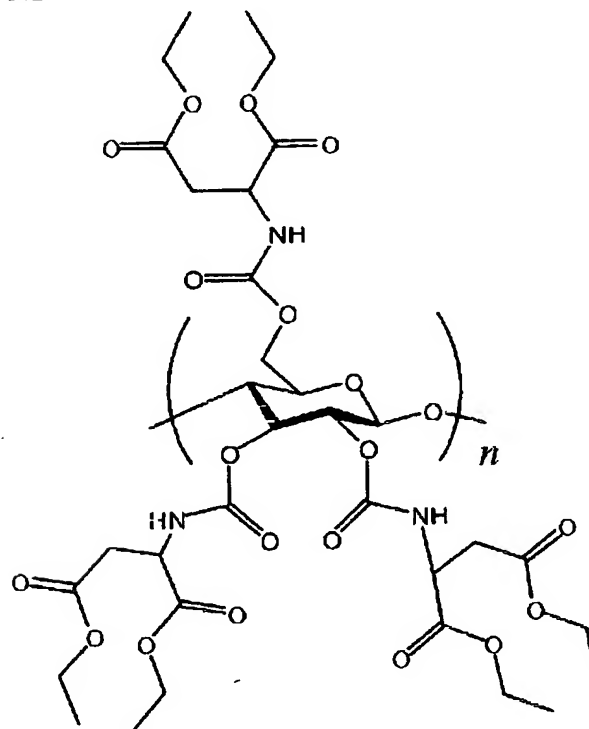


【0053】実施例1で得られたセルローストリス (L-ロイシンエチルエステルカーバメート) に2 MのNaOH水溶液を加え、24時間攪拌した。溶け残ったものを濾過によって取り除き、濾液をHClにて中和後、透析用セルロースチューブにて24時間透析し、凍結乾燥によって乾燥し、表題化合物を得た。得られたポリマーは白色の粉末で2 Mから4 MのNaOH水溶液に溶解性を示した。

【0054】[実施例3: セルローストリス (L-アスパラギン酸ジエチルエステルカーバメート) の合成]

【0055】

【化18】



【0056】セルロース1gを塩化リチウム／N，N-ジメチルアセトアミド（1／10（w／v））の溶液45mlに加え、100℃で24時間撹拌した。これを室温まで冷却後L-ロイシンエチルエステルイソシアネート10gを加え、100℃で撹拌しながら48時間反応させた。その後反応溶液を過剰量のアセトンに注ぎ入れて反応を停止した。得られたポリマーは0.8gであった。ピリジン、メタノールに可溶で、クロロホルム、THF、ペンタン、ヘキサン等のアルカン、ベンゼン、トルエン等の芳香族化合物、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイドといったほとんどの溶媒に不溶であった。

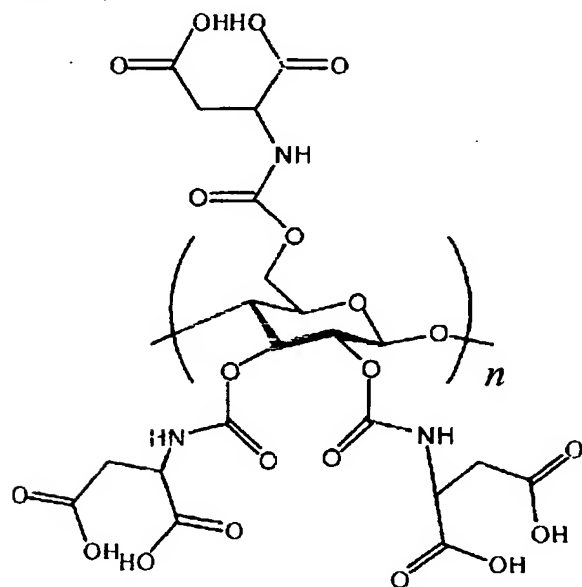
【0057】置換度は元素分析の結果から約3と見積もられた。

<元素分析値=C：46.27% H：6.75% N：4.49%>

【0058】[実施例4：セルローストリス（L-アスパラギン酸カーバメート）の合成]

【0059】

【化19】

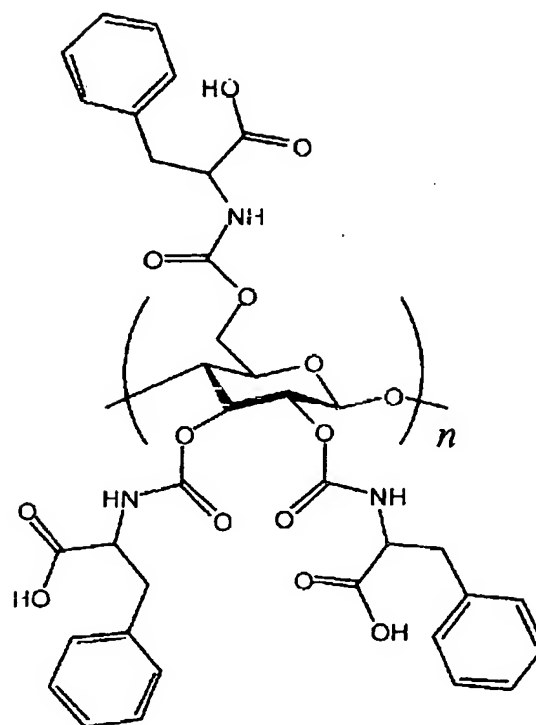


【0060】セルローストリス（L-アスパラギン酸ジエチルエステルカーバメート）に2Mの水酸化ナトリウム水溶液を加え、24時間撹拌した。溶け残ったものをろ過によって取り除き、ろ液をHClにて中和後、透析用セルロースチューブにて24時間透析し、凍結乾燥によって乾燥した。得られたポリマーは白色の粉末で2Mから4Mの水酸化ナトリウム水溶液に溶解性を示した。

【0061】[実施例5：セルロース（L-フェニルアラニンカーバメート）の合成]

【0062】

【化20】



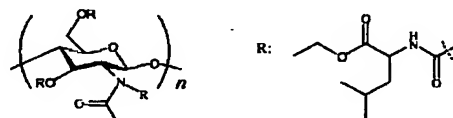
【0063】セルロース2gを塩化リチウム／N，N-ジメチルアセトアミド（1／10（w／v））の溶液30mlに加え、100℃で24時間撹拌した。これを室温まで冷却後ピリジン20mlとL-アスパラギン酸ジエチルエステルイソシアネート7.02gを加え、100℃で撹拌しながら48時間反応させた。その後反応溶液を過剰量のメタノールに注ぎ入れて反応を停止した。この溶液をろ過後2Mの水酸化ナトリウム水溶液中で24時間撹拌した。溶け残ったものをろ過によって取り除き、ろ液をHClにて中和後、透析用セルロースチューブにて24時間透析し凍結乾燥によって乾燥した。得られたポリマーは1.11gであった。ポリマーは白色の粉末で2Mから4Mの水酸化ナトリウム水溶液に溶解性を示した。置換度は0.23であった。

<元素分析値=C：44.98% H：5.088% N：1.48%>

【0064】[実施例6：キチン（L-ロイシンエチルエステルカーバメート）の合成]

【0065】

【化21】



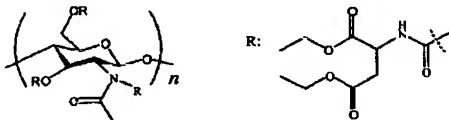
【0066】キチン0.5gを塩化リチウム／N，N-ジメチルアセトアミド（1／10（w／v））の溶液45mlに加え、100℃で24時間撹拌した。これを室温まで冷却後、L-ロイシンエチルエステルイソシアネート5gを加え、100℃で撹拌しながら48時間反応

させた。冷却後、反応溶液を過剰量のアセトンに注ぎ入れて反応を停止した。得られたポリマーは0.36gであった。クロロホルムTHFといったほとんどの溶媒に不溶であった。置換度は元素分析の結果からほぼ1と見積もられた。

【0067】[実施例7：キチン（L-アスパラギン酸ジエチルエステルカーバメート）の合成]

【0068】

【化22】



【0069】セルロース1gを塩化リチウム／N，N-ジメチルアセトアミド（1/10（w/v））の溶液90mlに加え、100℃で24時間撹拌した。これを室温まで冷却後L-ロイシンエチルエステルイソシアネート5gを加え、100℃で撹拌しながら48時間反応させた。その後反応溶液を過剰量のアセトンに注ぎ入れて反応を停止した。得られたポリマーは0.88gであった。クロロホルムTHFといったほとんどの溶媒に不溶であった。置換度は元素分析の結果からほぼ1と見積もられた。

【0070】[原料合成：アミノ酸エステルイソシアネートの合成]アミノ酸エステルイソシアネートを合成するにあたって、原料のアミノ酸としては以下のようなものを使用した（全て関東化学）

【0071】L-アラニン、L-ロイシン、L(+)-イソロイシン、L-バリン、L-メチオニン、L(-)-フェニルアラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-バリン、D-メチオニン、D-フェニルアラニン、D-アスパラギン酸、D-グルタミン酸、DL-アラニン、DL-ロイシン、DL-イソロイシン、DL-バリン、DL-メチオニン、DL-フェニルアラニン。

【0072】[参考例1：アミノ酸エステルの合成]上記のような各種アミノ酸に、アミノ酸が全て溶解するまで1.0mol/lアルコール性塩酸（キシダ）を加える。そして、10時間加熱還流した後、溶液を冷ましてアルコールを減圧留去する。残留物をジクロロメタンに溶かし、アンモニア水を用いてpH10に調製した水とともに分液漏斗にて抽出を行った。有機相を食塩飽和溶液でもう一度抽出し、MgSO₄にて乾燥した後、減圧蒸留にて精製した。

【0073】[参考例2：アミノ酸エステルイソシアネートの合成]ジクロロメタンにアミノ酸エステルを溶かした溶液を、DMAP（4-ジメチルアミノピリジン）（1.0eq）（和光純薬）と(Boc)₂O（二炭酸ジ-tert-ブチル）（1.4eq）（和光純薬）をジクロロメタンに溶かした溶液に滴下する。10分後、0.5mol/l塩酸と水を用いて抽出を2回行い、更に有機相を飽和食塩水にて抽出した。得られた有機相をMgSO₄にて乾燥した後、減圧蒸留にて精製した。

【0074】[実施例8：光学分割カラムの作成]＜シリカゲルの疎水化＞シリカゲル（Daiso gel SP-100 0.7μm）15gを真空乾燥（40℃、3h）させた後、トルエン270mlに懸濁し、3-アミノプロピルトリエトキシラン53mlを加え、加熱還流しながら12h反応を行った。反応物を濾取し、メタノールで十分洗浄した後、アセトンで洗浄し真空乾燥した。

【0075】＜カラム充填＞疎水化処理したシリカゲル3.0gに、上記のようにして得られたセルロースアミノ酸カーバメート誘導体（多糖アミノ酸カーバメート誘導体）を0.75g溶かした溶液（ポリマーが溶け、シリカゲルを溶かさな溶媒）をコーティングした後、ヘキサンにて粒径分別を行い、ヘキサン/流動パラフィン=2/1でスラリーにした物を、スラリー充填機（Chemco, ECONO-PACKER CPP-085）を使用してステンレススチールカラム（1/4×4.6×250）に充填して、光学分割カラムを作成した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

G 0 1 N 30/48

30/88

// G 0 1 N 30/56

識別記号

F I

G 0 1 N 30/48

30/88

30/56

(参考)

W

W

A

(72)発明者 覚知 豊次

札幌市北区北13条西8丁目

(72)発明者 佐藤 敏文

札幌市北区北13条8丁目

(1) 03-277401 (P2003-277401A)

Fターム(参考) 4C090 AA02 AA03 BA21 BA46 BB18
BB36 BB53 BB62 BB72 BB94
BD13 BD16 BD50
4G066 AB07A AB09A AC01A AC01B
AD06B AD11A AE14B CA19
CA20 DA07 EA01
4H006 AA01 AB84

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)